

Verhalten des Harnstoffs bei Spironolactone - Therapie

von

Wolfgang Bunzl

aus

Prag/CSSR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548824_0093

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. C. Korth

Verhalten des Harnstoffs bei Spironolactone - Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Wolfgang Bunzl
aus
Prag/CSSR

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Verhalten des Hamstoffs
bei Sphingolactone - Therapie



Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Schwarzbach
Korreferent: Prof. Dr. C. Korth
Tag der mündlichen Prüfung: 23.5.1972

E I N L E I T U N G

In der Behandlung der Ödeme wurden in den letzten Jahren durch die Einführung neuer diuretisch wirkender Substanzen erhebliche Fortschritte erzielt (16, 24, 37). Ungeachtet der Erweiterung des therapeutischen Spektrums stellt die Eliminierung intensiver Flüssigkeitsansammlungen aus Geweben und freien Körperhöhlen im Rahmen kardialer, hepatogener, renaler und karzinombedingter Krankheitsbilder ein Problem dar. Nach den organischen Quecksilber-Verbindungen, den Kationenaustauschern und den Karboanhydrasehemmern brachten die Thiazidderivate eine wesentliche Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten. Doch auch deren Einsatz wird durch zunehmenden Wirkungsverlust und Ausbildung einer Hypokaliämie eingeschränkt. Besonderes Interesse fand deshalb eine pharmakologisch und klinisch völlig andersartige Gruppe diuretisch wirksamer Substanzen, die Aldosteronantagonisten. Als deren wirksamster Vertreter hat sich das 1957 von KAGAWA und CELLE synthetisierte Spironolactone erwiesen. Seit etwa 1960 wird es in zunehmendem Maße in der klinischen Praxis eingesetzt. Dabei wurde von uns wiederholt ein starker Harnstoffanstieg beobachtet, der ein vorübergehendes oder dauerndes Absetzen des Medikamentes erforderlich machte. Sinn dieser Arbeit soll es daher sein, das Verhalten des Harnstoffspiegels bei einer Spironolactone-Therapie zu untersuchen. Ein kurzer Überblick über den Elektrolyt- und Wasserhaushaltsregulationsmechanismus, die Bedeutung des Aldosterons und die Wirkungsweise der Aldosteronantagonisten findet sich im Abschnitt "Diskussion". Zunächst soll das Verhalten des Harnstoffs an einem Krankengut von 95 Beobachtungen analysiert werden.

U N T E R S U C H U N G S M E T H O D E

Das Krankengut der Bettenstation der Medizinischen Poliklinik Erlangen der Jahrgänge 1966 - 1970 wurde auf Patienten, durchgesehen, die Spironolactone erhalten hatten. Dieses Medikament bekamen 102 Patienten bei 132 stationären Aufenthalten. 37 mal wurde nur eine Harnstoff- bzw. Rest-N-Bestimmung durchgeführt, sodaß eine Verlaufsbeobachtung nicht in Frage kam. Der Harnstoffspiegel der restlichen 83 Patienten mit 95 stationären Aufenthalten wurde beobachtet und sein Verhalten bei den einzelnen Grundkrankheiten, sowie seine Beziehung zum Körpergewicht der Patienten, zur Dosis und zum Kaliumwert im Serum verfolgt. Die Verabreichung erfolgte als Aldactone^R25 und Aldactone^R50 in Drageeform in täglichen Dosen von 25 - 300 mg. Das Lebensalter der Probanden variierte von 16 - 88 Jahren. Rund 80% waren 50 - 80 Jahre alt. Die Verordnung erfolgte auf Grund folgender Erkrankungen (s. Tab. 1).

Tabelle 1
Zusammensetzung des Untersuchungsgutes

Herzerkrankungen	90	(59)
Leberzirrhose	17	(12)
Diabetes mell.	11	(5)
Nephrot. Syndrom	2	(2)
Sonstige	7	(5)

(n) = Zahl der auswert-
baren Beobachtungen

Insgesamt gesehen zeigte der Harnstoff/Rest-N-Spiegel bei 83 Patienten und 95 stationären Aufenthalten folgendes Verhalten: 38 mal gleichbleibende Werte innerhalb einer Schwankungsbreite von $\pm 20\%$; 20 mal einen Abfall und 37 mal einen Anstieg.

1. Verhalten des Harnstoff/Rest-N bei den verschiedenen Grundkrankheiten

a. Leberzirrhose

Besonders auffallend ist das häufige Ansteigen des Harnstoffwertes, wenn mit Hilfe von Spironolactone ein Aszites bei Leberzirrhose ausgeschwemmt werden soll. Die Abbildung 10a zeigt die Harnstoffwerte zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Spironolactone. Nur ein einziges Mal fiel der Harnstoffwert um mehr als 20% ab. Dieser Patientin (E.N.) wurden während der 8wöchigen Behandlung mit 250 mg/d Spironolactone, täglich 500 ml einer Kochsalz-Sorbit-Lösung (Tutofusin NS^R) infundiert.

Der Patient J.L., dessen Harnstoffwert am Ende der Spironolactone-Therapie um etwa 15% niedriger war, hatte von Anfang an pathologische Werte. Der Harnstoff fiel hierbei von 94 mg%, nach Anstieg auf 131 mg%, worauf die Dosis von 300 mg/d auf 100 mg/d Spironolactone reduziert wurde, auf 82 mg% ab.

Tabelle 2

Verhalten des Harnstoffs bzw. Rest-N bei
den verschiedenen Erkrankungen

	Abfall	gleichbleibend	Anstieg
Herzerkrankungen	14	32	25
Leberzirrhose	1	1	10
Diabetes mell.	2	2	1
Nephrot. Syndrom	1	-	1
Sonstige	2	3	-

Bei den restlichen 10 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites zeigten sich unter Spironolactone-Therapie die in Tab. 3 festgehaltenen Werte.

Tabelle 3

Ausmaß des Harnstoffanstiegs während des
Behandlungszeitraums bei Kranken mit Leberzirrhose

Patient	am Anfang (mg%)	am Ende (mg%)	Behandlungs- zeitraum (Tage)
M.S.	25	36	27
F.W.	30	39	37
E.N.	16	47	56
H.E.	31	49	53
B.S.	33	50	28
E.B.*	36	69	56
H.K.	14	109	15
M.K.*	51	112	37
E.B.*	65	116	48
W.H.	60	137	38

*Cirrhose cardiaque

b. Herzerkrankungen

25 mal sahen wir bei den 71 Beobachtungen von Patienten mit einer Herzerkrankung einen Anstieg des Harnstoffs unter Spironolactone-Behandlung (39%). Bei den Patienten mit einer Herzerkrankung wurden im einzelnen folgende Diagnosen gestellt:

Herzinsuffizienz (26 Beobachtungen), Rechtsinsuffizienz (4), Linksinsuffizienz (3), Links-Rechtsinsuffizienz (17), Mitralvitium (14), Aortenvitium (3), Cor pulmonale (3), sowie 5 weitere Einzelerkrankungen.

Unter den 71 Herzpatienten fanden sich 19 mit ausgeprägter Einflußstauung (Aszites, Leberstauung, Anasarka). Diese Patienten erhielten Spironolactone durchwegs in höherer Dosierung (150 - 300 mg/d) als die übrigen Patienten mit vorwiegender Stauung im kleinen Kreislauf (25 - 100 mg/d). In Abbildung 10b wurde der Harnstoffspiegel zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Spironolactone von den 19 Kranken mit ausgeprägter Einflußstauung dargestellt. Bei diesen Patienten war der Harnstoffanstieg unter Spironolactone-Therapie wesentlich höher und häufiger (12 von 19 Beobachtungen = 58%). Siebenmal überschritt der Harnstoff den Wert von 100 mg% (vgl. Tab. 4 auf Seite 6).

2. Beziehung des Serum-Kalium-Wertes zum Harnstoff

Eine auffallende Parallelität zwischen Harnstoff- und Kaliumspiegel ist bei den Beobachtungen C.S., E.R., M.G. und A.E. (Abb. 1, 2, 4, 7, 8) festzustellen, d.h. immer dann, wenn lediglich mit Spironolactone behandelt wurde. Wird zusätzlich ein Saluretikum gegeben, dann sinkt der Kaliumwert, während der Harnstoff weiter ansteigt. Dieses Verhalten des Harnstoffs und des Kaliums bei gleichzeitiger Gabe eines Saluretikums wird besonders deutlich bei Beobachtung E.R. (Abb. 4), aber auch bei den Patienten K.F., E.B., M.K. und M.G. (Abb. 3, 5, 6 und 7). Die Patientin E.R. (Abb. 4) zeigt in den ersten 3 Wochen unter alleiniger Spironolactone-Behandlung (150mg/d)

Tabelle 4

Ausmaß des Harnstoffanstiegs im Behandlungs-
zeitraum bei Kranken mit kardialer Einflußstauung

Patient	am Anfang (mg%)	am Ende (mg%)	Behandlungs- zeitraum (Tage)
R.K.	31	44	26
T.M.	32	49	29
C.K.	51	74	60
C.S.	40	84	14
K.F.	37	86	41
E.R.	52	100	18
A.E.	58	105	84
A.E.	62	105	32
M.K.	51	112	37
E.R.	29	117	23
K.R.	63	128	35
M.G.	72	140	30

einen Harnstoffanstieg von 24 mg% auf 60 mg% und eine Anhebung des Kaliums von 4,4 mval/l auf 5 mval/l. Nach zusätzlicher Verabreichung von 40 - 80 mg Furosemid/Tag steigt der Harnstoff auf 166 mg%, während Kalium auf 2,8 mval/l abfällt. Das Absetzen von Spironolactone und Furosemid, sowie Substitution mit Kalium (Kalinor^R-Acid-Brausetabletten 2 mal tägl.) hebt den Kaliumwert in den Normbereich, der Harnstoff fällt innerhalb von 8 Tagen auf 55 mg%. Ein erneutes Einsetzen der Spironolactone-Medikation (150 mg/d) führt zu einem parallel verlaufenden Anstieg von Harnstoff (99 mg%) und Kalium (5,6 mval/l). Nach Reduktion der Spironolactone-Dosis von 150 mg/d auf 50 mg/d sinken die gesteigerten Spiegel wieder auf erträgliche Werte (49 mg% bzw. 4,4 mval/l).

Bei der Patientin M.G. (s. Abb. 7) steigt unter Spirolactone-Behandlung (150 mg/d) der Harnstoff von 62 mg% auf 140 mg%, das Kalium von 4,4 mval/l auf 5,8 mval/l. Nach Absetzen tritt sofort ein Abfall der erhöhten Werte auf 58 mg% bzw. 3,8 mval/l ein. Eine Gewichtszunahme von 7,5 kg zwingt erneut zu diuretischer Therapie mit Spirolactone (150 mg/d) und Furosemid (40 mg jeden 2. Tag). Es erfolgt wiederum ein Harnstoffanstieg auf 110 mg%, der diesmal jedoch nicht von einem Kaliumanstieg begleitet wird. Das Serum-Kalium fällt vielmehr von 4,5 mval/l auf 3,8 mval/l. Nach Absetzen der Diuretika wiederum Harnstoffabfall und Anstieg des Körpergewichts, sodaß abermals Spirolactone (150 mg/d), jedoch ohne ein Saluretikum eingesetzt wird. Die Ödeme werden ausgeschwemmt, aber Harnstoff und Kalium steigen auf 132 mg% bzw. 5,6 mval/l.

3. Beziehung des Körpergewichts zum Harnstoff

Unter dem Einfluß von Spironolactone kommt es zur Ausschwemmung von Flüssigkeitsansammlungen und damit zur Verringerung des Körpergewichts. In dieser Phase steigen die Harnstoffwerte nicht oder nur wenig an. Sobald das Körpergewicht trotz Gabe von Diuretika einen konstanten Wert beibehält, beginnt der Harnstoffspiegel zu steigen. Die Patientin A.E. (Abb. 8) zeigt während Spironolactone-Medikation mit 150 mg/d eine Gewichtsabnahme von 82,6 kg auf 65,0 kg in 50 Tagen. Der Harnstoff, und ebenso das Kalium, übersteigen nicht den oberen Normwert. Danach bleibt das Körpergewicht mehr oder weniger konstant. Jetzt aber klettert der Harnstoff auf 110 mg%. Noch bedrohlicher ist der Kaliumanstieg: von 4,9 mval/l am 50. Tag auf 6,5 mval/l innerhalb von 9 Tagen.

Bei der Patientin M.K. (Abb. 6) fällt das Körpergewicht unter der Einnahme von 150 mg/d Spironolactone in 5 Wochen

kontinuierlich von 70,4 kg auf 56,9 kg. Der Harnstoff steigt gering von 51 mg% auf 57 mg%. In der 6. Woche bleibt trotz weiterer Spironolactone-Gabe das Körpergewicht konstant. Jetzt schnellst der Harnstoffwert auf 112 mg%. Sofortiges Absetzen und Infusionen von 500 ml/d Tutofusin NS^R bringen den Harnstoffspiegel auf 52 mg%. Die Patientin E.B. (Abb. 5) zeigt nach 5wöchiger Behandlung mit Spironolactone und einem Saluretikum (100 mg Etacrynsäure tägl.) stetigen Gewichtsabfall von 62,1 kg auf 54,0 kg. Anfangs wurden 300 mg/d gegeben, wobei jedoch der Harnstoff in der 3. Woche auf 76 mg% stieg, weshalb die Dosis auf 150 mg/d reduziert wurde. Am Ende der 5. Woche betrug der Harnstoffwert 54 mg%. Nun steigt wieder mit einsetzender Gewichtskonstanz der Harnstoff auf 116 mg%. Ein ähnliches Verhalten ist auch auf den übrigen Abbildungen zu sehen.

Nach Absetzen von Spironolactone bzw. Reduktion der Dosis findet sich regelmäßig ein Abfall der Harnstoffwerte (s. Abb. 1-9).

Eine Kochsalz-Sorbit-Lösung (Tutofusin NS^R) wurde sechsmal bei erhöhten Harnstoffwerten infundiert. Jedesmal erfolgte eine deutliche Senkung des Harnstoffs (s. Tab. 5 und Abb. 6 u. 9).

Tabelle 5
Einfluß von Tutofusin NS^R (500 - 1000 ml/d)
auf erhöhte Harnstoffwerte

Patient	vor Tutofusin NS ^R (mg%)	nach Tutofusin NS ^R (mg%)
A.E.	196	33
M.K.	112	52
K.K.	143	35
E.N.	77	29
K.R.	128	56
E.B.	74	21

D I S K U S S I O N

Das hauptsächlichste Indikationsgebiet für Spironolactone sind die durch einen sekundären Aldosteronismus verursachten Flüssigkeitsretentionen in Geweben und Körperhöhlen (24, 38). Das Hormon Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. Neben dem antidiuretischen Hormon und der Niere ist es für die Aufrechterhaltung der Homöostase der Körperflüssigkeiten verantwortlich (8, 17, 28, 29, 40). Es wird zum größten Teil durch Hydroxilierung an C 18 aus Corticosteron gebildet. Aldosteron wird zu 90% in der Leber, zu 9% in der Niere abgebaut und nur 1% wird unverändert über die Niere ausgeschieden (12). Der wesentliche Wirkungsort des Aldosterons ist der distale Tubulus. Es verstärkt die Natriumreabsorption bei gleichzeitiger Abgabe von Kalium-, Wasserstoff-, Magnesium- und Ammonium - Ionen (22, 34). Der Kontrolle von Aldosteron unterliegen nur etwa 2% der filtrierten Natrium-Ionen (32): Bei Unterfunktion der Nebennierenrinde bzw. nach Adrenalectomie werden nur 98% des im Glomerulumfiltrats enthaltenen Natriums rückresorbiert. Bei extremen Überfunktionen der Nebennierenrinde kann die Natriumresorption auf nahezu 100% ansteigen (10, 31). Normalerweise werden 99,3% zurückgehalten. Die Natriumausscheidung im Urin pendelt dabei zwischen 300 mval/d und nahezu Null. Aldosteron entfaltet seine natriumretinierende und kaliumausscheidende Wirkung nicht nur am distalen Tubulus, sondern auf praktisch alle Körperzellen. So sinkt unter seinem Einfluß nicht nur der Na/K-Quotient im Urin, sondern auch im Speichel, Schweiß und Magensaft (3, 4, 14). Der hauptsächlichste Reiz für die Aldosteronbildung geht vom Angiotensin II aus, das unter dem Einfluß von Renin aus Angiotensinogen und Angiotensin I gebildet wird. Das

Renin-Angiotensin-System wird durch alle Zustände stimuliert, bei denen ein Defizit an intravasaler Flüssigkeit besteht (5, 14).

Der Volumenmangel bewirkt also über eine Renin- und konsekutive Aldosteronausschüttung eine Natrium- und Wasserrückresorption. Dieser sinnvolle Anpassungsvorgang - z.B. nach Blutverlusten, Diarrhöen, starkem Schwitzen - wird jedoch gefährlich, wenn sich dadurch der Volumenmangel nicht beseitigen lässt, weil infolge einer Erkrankung die im distalen Tubulus retinierte Flüssigkeit nicht im Kreislauf bleibt, sondern in extravasale Räume abfließt. Es entwickelt sich ein persistierender sekundärer Aldosteronismus, der vorhandene Ödeme und Ergüsse verstärkt, sowie eine Hypokaliämie erzeugt (1, 38). Aldosteron bedingte Flüssigkeitsretentionen lassen sich mit großer Sicherheit aus der Reduktion des N/K-Quotienten im 24-Std-Harn erkennen (20, 26, 39). Ist eine ursächliche Behandlung des sekundären Aldosteronismus nicht möglich oder nur unzureichend durchführbar, so werden heute Aldosteronantagonisten eingesetzt (24). Ausgehend von der Beobachtung, daß Progesteron einen gewissen aldosteronantagonistischen Effekt entfalten kann (9, 18, 21) wurden weitere Steroide auf diese Eigenschaft geprüft. 1957 stießen CELLA und KAGAWA (15) auf die 17- Spirolacton-Steroide. Die chemische Weiterentwicklung führte zu dem oral voll wirksamen Spironolactone, das alsbald unter dem Namen Aldactone^R in den Handel gebracht wurde und alle Kriterien, die an einen Aldosteron-Antagonisten gestellt werden, erfüllte (37).

Ein sekundärer Aldosteronismus mit Flüssigkeitsretentionen entwickelt sich vor allem bei Leberzirrhose mit Aszites, bei Rechtsherzinsuffizienz und beim nephrotischen Syndrom.

a. Leberzirrhose

Für die Aszitesbildung bei Leberzirrhose sind zwei Faktoren verantwortlich:

- I. die vermehrte Lymphbildung infolge portaler Hypertension,
- II. die Hypalbuminämie infolge der eingeschränkten Albuminsynthese.

Die in die Peritonealhöhle abtropfende Lymphe ist eiweißreich, da in den Sinusoiden keine Basalmembran vorhanden ist (27). Mit dem Eiweiß verschwinden aus dem Kreislauf die Elektrolyte und das Wasser. Eine Kompensation der Natrium- und Wasserverluste wird durch eine Verminderung der Glomerulumfiltration und durch eine Steigerung der Natriumrückresorption verursacht. Beides tritt bei dekompensierter Leberzirrhose ein. Auf Grund von PAH- und Inulin-Clearancestudien konnte bei Patienten mit Aszites eine Einschränkung des Nierenplasmastromes und der Glomerulumfiltration nachgewiesen werden (2, 7, 37). Der wesentlichere Kompensationsversuch ist jedoch die gesteigerte Natriumrückresorption. Der Volumenmangel bewirkt eine Reninausschüttung aus dem juxtaglomerulären Apparat - der Renin-Spiegel ist bei Leberzirrhose mit Aszites um das 2 - 10fache erhöht - (6,20) und damit eine Steigerung der Aldosteronsekretion (8). Dieser Versuch, durch eine vermehrte Natrium- und Wasserretention den Verlust an Flüssigkeit in die Peritonealhöhle auszugleichen, ist jedoch vergeblich. Das retinierte Natrium und Wasser kann infolge des niedrigen onkotischen Druckes im Kreislauf nicht gehalten werden und fließt bei portaler Hypertension in die Bauchhöhle ab. Dieser Kompensationsversuch verstärkt den Aszites und muß verhindert werden. Hierzu eignet sich am besten ein Aldosteronantagonist, das Spironolactone. Die durch Spironolactone bewirkte Natriurese führt, nachdem das in der Bauchhöhle gespeicherte "Reservoir", der Aszites, erschöpft ist, zur Dehydration

mit entsprechender Verminderung des Plasmavolumens. Die Folge ist ein Absinken der Nierendurchblutung und des Glomerulumfiltrates. Nun wird die Clearance der harnpflichtigen Substanzen im wesentlichen von der Größe des Glomerulumfiltrates bestimmt. Sinkt sie unter etwa 30 ml/min, kommt es regelmäßig zum Anstieg des Harnstoffs (35).

Die tubuläre Rückresorption von Harnstoff erfolgt passiv nach den Gesetzen der Diffusion und hängt ab von der Rückresorption des Wassers. Wegen einer relativen Undurchlässigkeit des Tubulusepithels (Schrankenfunktion) für den an sich gut diffusiblen Harnstoff, strömt er jedoch in geringerem Ausmaß als Wasser aus dem Tubuluslumen ab. In den proximalen Tubuli werden 30 - 50%, im Verlauf der gesamten Kanälchenpassage 40 - 70% des Harnstoffs reabsorbiert (12). Das antidiuretische Hormon beeinflusst die Permeabilität der distalen Tubulusegmente gegenüber Harnstoff im gleichen Sinne wie gegenüber Wasser. Bei einem Volumenmangel bewirkt der hohe Blutspiegel des Hormons eine verbesserte Durchlässigkeit nicht nur für Wasser, sondern auch für den Harnstoff. Die rückresorbierte Menge des Harnstoffs steigt auf 70% an (33).

Um diesen Anstieg zu verhindern sollte also das Glomerulumfiltrat vermehrt werden, was zum Beispiel durch Infusion von Lösungen erreicht werden kann, die eine osmotische Diurese erzeugen. Bei sechs Patienten wurde auf Grund der hohen Harnstoffwerte eine Kochsalz-Lösung (Tutofusin NS^R) infundiert, die jedesmal eine Azotämie beseitigte.

Ein weiterer Umstand kann eine Azotämie bei Spironolactontherapie verstärken; fallende Natriumkonzentration bewirkt in der Leber eine gesteigerte Harnstoffsynthese (12). Eine Azotämie beobachtet man immer dann, wenn die diuretische Therapie nach Ausschwemmung des Aszites weiterhin intensiv betrieben wird (1) (s. Abb. 3 u. 4).

b. Herzerkrankungen.

Das bei einer Herzinsuffizienz verschiedenster Ätiologie verminderte Herzminutenvolumen bewirkt über eine gleichzeitige Verminderung der Nierendurchblutung eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Die konsekutive Aldosteronausschüttung in Verbindung mit dem gleichfalls erniedrigten Glomerulumfiltrat hat eine Natrium- und Wasserretention zur Folge. Die dadurch hervorgerufene Blutvolumenzunahme steigert den durch die Herzinsuffizienz ohnehin schon erhöhten Venendruck, der eine weitere Verminderung der Nieren- und Leberdurchblutung verursacht (33). Die Folge ist, daß Aldosteron durch die Leber verlangsamt abgebaut wird, und die Plasmakonzentration des Hormons erhöht ist (37).

Wirkungsvollste Maßnahme zur Beseitigung eines kardiogen bedingten sekundären Aldosteronismus ist die Steigerung des Herzauswurfs durch Kausaltherapie (Herzoperation, Herzschrittmacher, Thyreostatika etc.) und Herzglykoside. Auf einer internen Abteilung steht naturgemäß die Glykosidtherapie im Vordergrund. Darauf sprechen Alterserkrankungen des Herzens am besten, Herzvitien nur wenig an (25, 29). Nun handelte es sich bei den 19 Beobachtungen mit ausgeprägter Einflußstauung (siehe Abb. 10b) vorwiegend um Patienten mit einem dekompensierten Mitralvitium und relativer Trikuspidalinsuffizienz, d.h. der sekundäre Aldosteronismus ließ sich durch alleinige Glykosidtherapie kaum beseitigen. Erst der Einsatz von Aldosteronantagonisten bewirkte eine rapide Verringerung des Blutvolumens und Ausschwemmung der Ödeme, eines Aszites und Rückbildung der Leberstauung. Bei diesen Patienten wurde Spirolactone in weitaus höheren Dosen (150 - 300mg) eingesetzt, als bei den restlichen Patienten, deren Flüssigkeitsretentionen nicht so ausgeprägt waren und durch die Glykosidtherapie größtenteils beseitigt werden konnten. Die ohnehin in geringerem Umfang eingesetzten Aldosteronantagonisten (25 - 100 mg/d) konnten ihre diuretische Wirkung nur in ver-

ringertem Maße enthalten, zumal bei Kranken mit isolierter Linksinsuffizienz des Herzens mit ausschließlicher Stauung im Lungenkreislauf und nicht erhöhtem Venendruck, eine normale oder nur wenig gesteigerte Aldosteronausscheidung gefunden wird (20). Ein deutlicher Harnstoffanstieg durch Spironolactone bei Linksinsuffizienz ist demnach nicht zu erwarten und wurde in unserem Krankengut auch nicht gefunden. Bei Kranken mit isolierter Rechtsschwäche und Einflußstauung fanden WOLFF u. Mitarb. (39) deutlich bis stark erhöhte Aldosteronwerte, woraus sich die gute diuretische Wirkung von Aldosteronantagonisten erklärt (siehe Abb. I, III, IV, VI und VIII). Die nach Ausschwemmung der Ödeme einsetzende Dehydratation bei fortgesetzter Spironolactonemedikation, bewirkt infolge Verminderung des Glomerulumfiltrates einen Harnstoffanstieg.

c. Nephrotisches Syndrom, Diabetes mellitus und sonstige Erkrankungen.

Die geringe Anzahl der Beobachtungen bei diesen Krankheitsbildern gestattet keine aufschlußreiche Auswertung und wird in diesem Rahmen nicht berücksichtigt.

Nachdem die Ödeme ausgeschwemmt sind, das Körpergewicht einen konstanten Wert erreicht hat und der Harnstoff zu steigen beginnt, muß die Spironolactone-Dosis sofort reduziert werden, bzw. intermittierend weiterbehandelt werden. Ein völliges Absetzen würde, wenn die Grunderkrankung kausal nicht gebessert werden kann (z.B. Leberzirrhose, Herzvitium), erneute Flüssigkeitsretention bewirken. 1858 schrieb FRERICHs in seiner Klinik der Leberkrankheiten: "Stellen sich Aszites und Anasarka ein, so hüte man sich, durch Drastika oder scharfe Diurese dagegen einzuschreiten!"

Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der diuretischen Therapie, gilt diese Behauptung bis zu einem gewissen Maße auch heute noch.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Anhand von 95 Krankengeschichten von 83 Patienten wurde das Verhalten des Harnstoffs bei diuretischer Therapie mit Spironolactone beobachtet.

1. Einen Anstieg des Harnstoffs unter Spironolactone-Therapie bei einer Dosierung von 25 - 300 mg/d über eine Dauer von 8 Tagen bis 3 Monaten, zeigten 37 Patienten (39%). 27 mal wurden dabei 50 mg%, bei 9 Patienten 100 mg% überschritten.
2. Bei 10 von 12 Kranken mit Leberzirrhose wurde unter Spironolactone-Behandlung ein Harnstoffanstieg registriert, viermal auf über 100 mg%.
3. Bei Kranken mit einer Herzinsuffizienz fand sich eine Harnstofferrhöhung unter Spironolactone-Behandlung in 36% der Beobachtungen. Jedoch war der Harnstoffanstieg besonders deutlich bei 12 von den 19 Kranken mit ausgeprägter Einflußstauung, wobei siebenmal 100 mg% überschritten wurden.
4. Der Anstieg des Harnstoffs beginnt bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose unter Spironolactone erst nach der Ödemausschwemmung. Nachdem die Ödeme verschwunden sind und das Körpergewicht trotz weiterer Gabe von Spironolactone einen konstanten Wert erreicht hat, beginnt der Harnstoff zu steigen.
5. Der Serum-Kaliumwert begleitet bei alleiniger Gabe von Spironolactone den Anstieg des Harnstoffspiegels. Wird zusätzlich ein Saluretikum gegeben, dann sinkt das Kalium, während der Harnstoff weiter ansteigt.

6. Gleichzeitige Infusion einer Kochsalz-Sorbit-Lösung (Tutofusin NS^R) in einer Dosierung von 500 - 1000 ml/d verhindert nicht nur einen Harnstoffanstieg bei Spironolactone-Medikation, sondern senkt die erhöhten Harnstoffspiegel deutlich.
7. Absetzen von Spironolactone bzw. Reduktion der Dosis hat einen sofortigen Abfall der erhöhten Harnstoffwerte zur Folge.
8. Die Ursache der Azotämie unter Spironolactone-Behandlung ist die Reduzierung des Glomerulum-filtrates.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AUGUST, J.T., D.H. NELSON : Severe hypoglycemia secondary to a nonpancreatic fibrosarcoma with insulinactivity.
J. Clin. Invest. 38, 1549 (1958)
2. BALDUS, W.P.: The kidney in cirrhosis.
Ann. Int. Med. 60, 353 (1964)
3. BARRACLOUGH, M.A., V.A. Periello: The influence of the experimental conditions on the renal response to angiotensin.
Experientia 23, 553 (1967)
4. BRECHT, W. und H. Schneider: Die kombinierte Behandlung mit einem Spironolactone-Derivat und einem Saluretikum.
Med Welt 5, 263 (1962)
5. BROWN, T.C., J.O. Davis and C.J. JOHNSTON: Relation of plasma renin to sodium balance and arterial pressure in experimental renal hypertension.
Amer. J. Physiol. 211, 437 (1966)
6. BURMEISTER, H.: Zur Frage der Angiotensin-Resistenz.
Klin. Wschr. 23, 1274 (1971)
7. CAROLI, J., G. PEQUIGNOT: Possibilites et limites de la medication diuretique dans les cirrhoses du foie avec ascite et oedemes. Presse med. 70, 337 (1962)
8. DAVIS, J.O.: A critical evaluation of the role of receptors in the control of aldosterone secretion and sodium excretion.
Progr. Cardiovasc. Dis. 4, 27 (1961)
9. DUCOMMUN, P., E. ENGEL: Etude experimentale des actions antagonistes d'un spiro lactone.
Schweiz. med. Wschr. 90, 607 (1960)
10. FARNSWORTH, E.B.: Electrolyte partition in patients with edema of various origins.
Am. J. Med. 4, 338 (1948)
11. FRERICHS: Klinik der Leberkrankheiten. I. Band, 2. Aufl.
Vieweg-Verlag Braunschweig S. 284 (1861)

12. GROSSE-BROCKHOFF: Pathologische Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin (1969)
13. HÄNEL, J.: Aldactone-Wirkung auf die fortgeschrittene
respiratorische Insuffizienz des chronischen Cor pulmonale.
Münchner Med. Wschr. 105 (1963) 2179
14. HARTRODT, W. und K.H. BROSOVSKI: Zur Beziehung der Plasma-
Renin-Aktivität und Aldosteron-Exkretionsrate zum Angio-
tensin II-Test.
Das Deutsche Gesundheitswesen 32, 1500 (1971)
15. KAGAWA, C.M. and J.A. CELLA: Actions of new steroids in
blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone
on salt.
Science 126, 1015 (1957)
16. KOCZOREK, K.R. und H. JAHRMÄRKER: Kombinierte Anwendung
antikaliuretischer Substanzen mit konventionellen Diuretika.
Symposion Feldafing 21. - 26.6.1968 Springer-Verlag,
Berlin (1969)
17. KOCZOREK, K.R.: Die aldosteron-antagonistischen Spirolactone.
Internist 2, 640 (1961)
18. KOCZOREK, K.R.: Über aldosteron-antagonistische Eigenschaften
des Progesterons.
Klin. Wschr. 38, 826 (1960)
19. KRÜCK, F.: Aldosteron und Aldosteron-Antagonisten.
Med. Welt 13, 687 (1962)
20. KRÜCK, F.: Hypokaliämische Hypertension.
Internist 3, 97 (1968)
21. LANDAU, R.L. and K. LUGIBIHL: Inhibition of the sodium-retaining
influence of aldosterone by progesterone.
J. clin. Endocr. 18, 123 (1958)
22. LARAGH, J.H.: Renin, angiotensin, aldosterone and hormonal
regulation of arterial pressure and salt balance.
Fed. Proceedings 26, 39 (1967)

23. LINDNER, K.: Vergleichende diuretische Therapie der portal dekompensierten Leberzirrhose.
Münchener Med. Wschr. 106 b, 2157 (1964)
24. MOESCHLIN, S.: Therapie-Fibel, 3. Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart (1969)
25. MÜLLER, H.W.: Beziehungen zwischen Herzzeitvolumen, Blutvolumen und Venendruck bei biventrikulärer myokardialer Insuffizienz.
Diss. Erlangen (1970)
26. NEUMAYR, A., N. THUMB und W. TRETENHAHN: Zur Behandlung der dekompensierten Leberzirrhose mit Spirolactone.
Wiener Zschr. Inn. Med. 9, 375 (1962)
27. PICKERT, W.: Über Entstehung und Wesen des Aszites.
Med. Klin. 62, 1493 (1967)
28. RIECKER, G.M., W. ZACH: Untersuchungen zur Frage der osmotischen Konzentration von Leberzellen.
Klin. Wschr. 35, 1158 (1957)
29. RIECKER, G.M.: Über den intrazellulären Wasser- und Elektrolytstoffwechsel.
Klin. Wschr. 36, 556 (1958)
30. ROSS, E.J. and J.E. BETHUNE: Antagonism between the effect of aldosterone and a synthetic steroid lactone on the renal excretion of sodium and potassium.
Lancet I, 127 (1959)
31. SCHEDL, H. and F.C. BARTTER: An explanation for experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis.
J. clin. Invest. 39, 248 (1960)
32. SIEGEL, D. und J. BAUER: Fortschritte der Ödembehandlung durch intravenöse Spirolactone-Applikation.
Med. Welt 20, 2129 (1969)

33. JIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1969)
34. ULRICH, K.J.: Über die Funktion des Nierenmarks.
Dtsch. med. Wschr. 84, 1197 (1959)
35. WETZELS, E.: Einzelfunktion der Niere beim akuten
Nierenversagen.
Forschungsbericht Nr. 1423 des Landes Nordrhein-Westfalen.
Westdeutscher Verlag, Köln (1964)
36. Wissenschaftliche Tabellen. Documenta Geigy, 6. Aufl.
Stuttgart (1962)
37. WOLFF, H.P. und P. VECSEI: Diuretische Therapie mit Aldosteron-
Antagonisten und Aldosteron-Hemmstoffen.
Aus: Diureseforschung von Heilmeyer und Holtmeier.
Thieme-Verlag Stuttgart 157 (1967)
38. WOLFF, H.P.: Der sekundäre Aldosteronismus Herz-, Leber- und
Nierenkranker.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 630 (1962)
39. WOLFF, H.P., K.R. KOCZOREK und E. BUCHBORN: Aldosteron und
antidiuretische Substanzen bei Leberkrankheiten.
Acta endocrin. 27, 45 (1958)
40. WOLFF, H.P., K.R. KOCZOREK und E. BUCHBORN: Über die Aldosteron-
aktivität und Natriumretention bei Herzkranken und ihre
pathophysiologische Bedeutung.
Klin. Wschr. 34, 1105 (1956)

A B B I L D U N G E N

Abb.1: 74jährige Patientin mit einem dekompensierten Hypertonieherz und chronischer Stauungsleber, die unter der Behandlung mit 150 mg Spironolactone (Sp.) und 40 mg Furosemid 2 mal pro Woche innerhalb von 14 Tagen einen Gewichtsabfall von 51,5 kg auf 45 kg zeigt. In der 3. Woche steigt unter alleiniger Sp.-Medikation der Harnstoff auf 86 mg% und das Kalium auf 6,4 mval/l.

Abb.2: 74jährige Patientin, die wegen eines unklaren fieberhaften Infektes mit 3g/d Binotal^R behandelt wurde, zeigt hierbei einen Harnstoffanstieg von 70 mg% auf 126 mg%, der jedoch durch Tutofusin NS^R (1000 ml/d) und Glucosteril^R (500 ml/d) auf 36 mg% gesenkt werden konnte. Wegen zunehmender Ödeme wurden 150 mg/d Sp. verordnet, worauf der Harnstoff auf 83 mg%, das Kalium von 4,0 mval/l auf 5,6 mval/l anstieg. Nach Absetzen von Sp. Abfall des Harnstoffs auf 49 mg%.

Abb.3: 65-jährige Patientin mit einem Altersherz und einer Leberstauung, die unter kombinierter Behandlung mit Furosemid (80 mg/d) und Sp. (150 mg/d) einen Harnstoffanstieg von 37 mg% auf 86 mg% zeigt, während das Kalium im Normbereich bleibt.

Abb.4: 61-jährige Patientin mit Herzinsuffizienz, Stauungsleber und Aszites, die unter alleiniger Gabe von Sp. (150 mg/d) parallelen Anstieg von Kalium und Harnstoff zeigt; nach zusätzlicher Verordnung von Furosemid (40 - 80 mg/d) steigt der Harnstoff drastisch an auf 166 mg%, während das Kalium auf 2,8 mval/l abfällt. Sofortiges Absetzen beider Medikamente bringt Harnstoff und Kalium wieder in den Normalbereich.

Abb.5: 34-jährige Patientin mit Mitralstenose, funktionelle Trikuspidalinsuffizienz und Cirrhose cardiaque. Unter kombinierter Therapie mit Etacrynsäure/Spironolactone sinkt kontinuierlich das Körpergewicht. Nach 5 Wochen bleibt das Körpergewicht konstant, der Harnstoff steigt, das Kalium fällt.

Abb.6: 56jährige Frau mit Mitralstenose, funktionelle Trikuspidalinsuffizienz und Stauungsleber. Das Körpergewicht sinkt unter der Kombinationstherapie mit Flurosemid/Spironolactone von 71 kg auf 58 kg. Dann steigt mit einsetzender Gewichtskonstanz der Harnstoff drastisch an. Nach Absetzen von Sp. und Infusion von Tutofusin NS^R wird jedoch schnell eine Normalisierung des Harnstoffwertes erreicht.

Abb.7: Bei dieser 57jährigen Patientin (Mitralvitium, funktionelle Trikuspidalinsuffizienz, Cirrhose cardiaque und Aszites) erkennt man deutlich das parallele Verhalten von Harnstoff und Kalium bei alleiniger Therapie mit Sp. (3. - 30. Tag und 77. - 120. Tag), während bei Kombinationstherapie Sp./ Furosemid der Harnstoffanstieg nicht von einer Kaliumerhöhung begleitet wird.

Abb.8: 72jährige Patientin mit dekompensierter Herzinsuffizienz und sekundärer Polyglobulie. Nach Gewichtskonstanz steigt bei fortgesetzter Sp.-Therapie nach 50 Tagen der Harnstoffspiegel, ebenso das Serum-Kalium.

Abb.9: 71jährige Patientin mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Durch Tutofusin NS^R wird der hohe Harnstoffwert (196 mg%) innerhalb von 1 Woche auf Normwerte gesenkt. Nach Absetzen der Infusionen steigt unter Fortführung der Sp.-Medikation der Harnstoff wieder an (105 mg%).

Abb.10a, b: Veränderung der Harnstoffwerte unter Sp.-Therapie bei Patienten mit (a) Leberzirrhose und (b) Herzinsuffizienz mit Einflusstauung.

Abb. 1

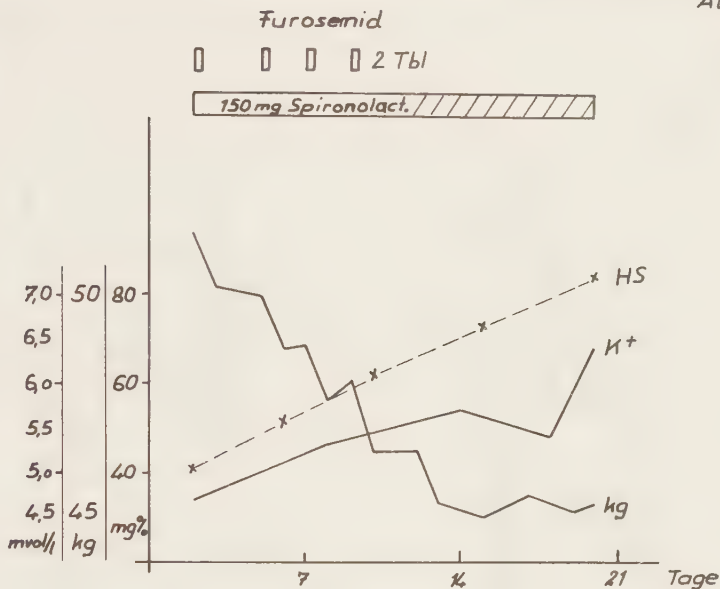


Abb. 2

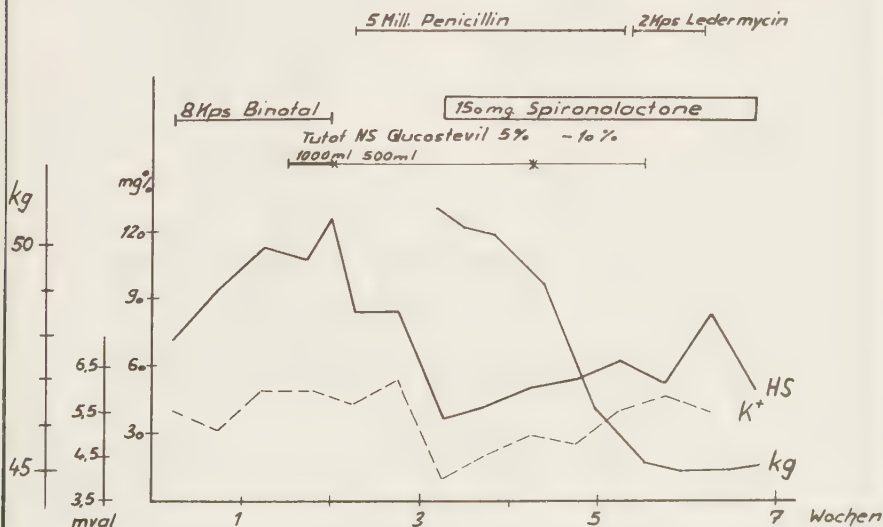
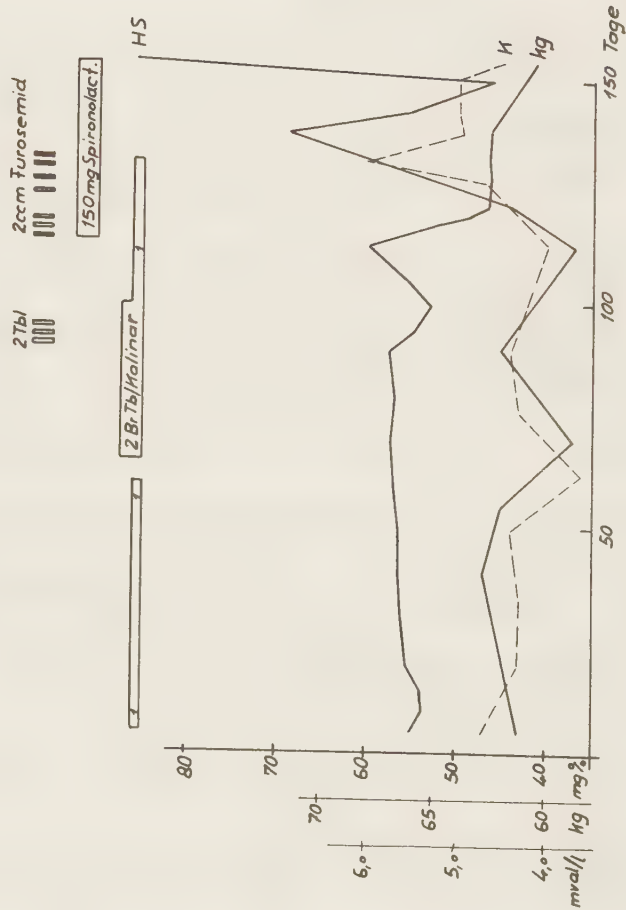


Abb. 3



Turosemid

2 1 2

150 mg Spiranolactone

150 mg Spiranolactone 30 mg

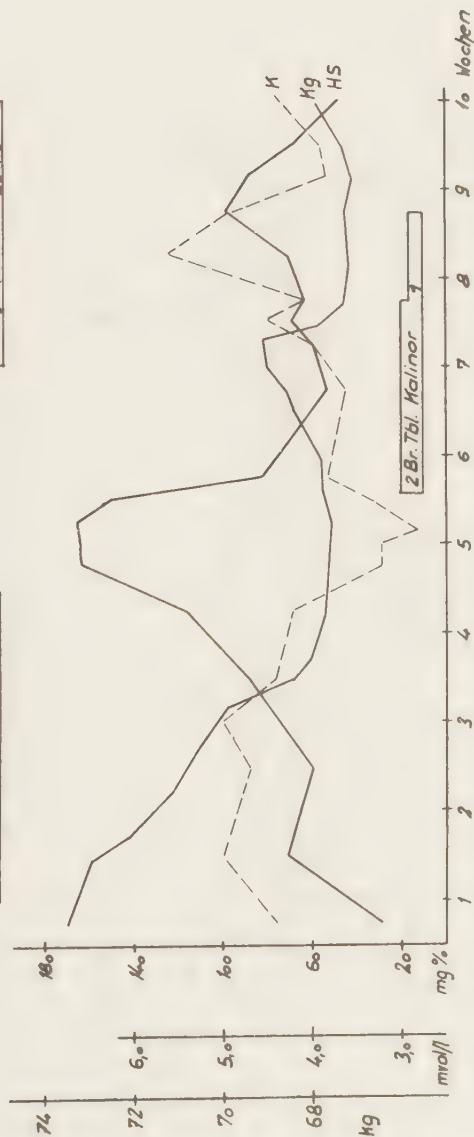
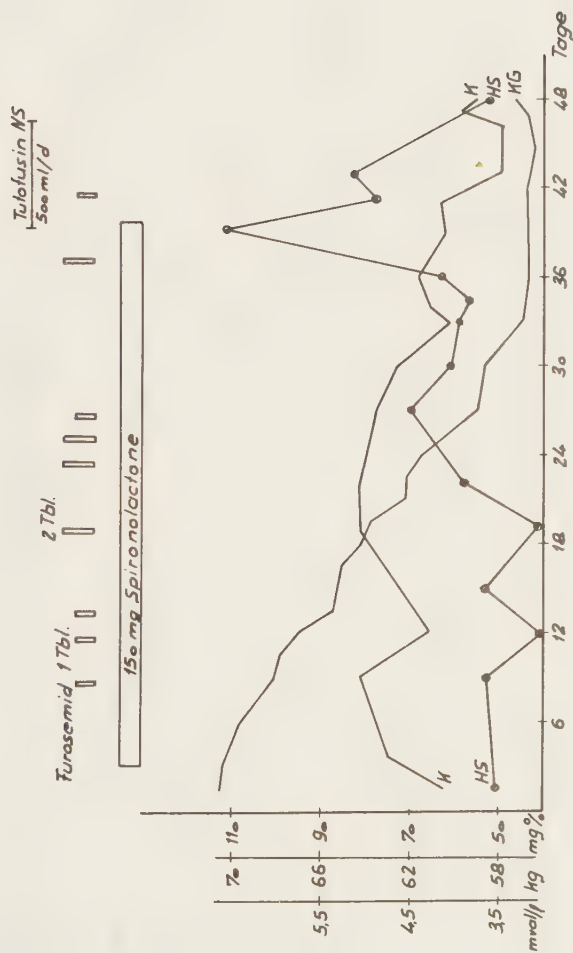


Abb. 5



Abb. 6



□ □ □ □ □ □ □ □ 1 Tbl. Turosemid

Abb 7

150 mg Spironolactone

150 mg Spironol.

150 mg Spironolactone



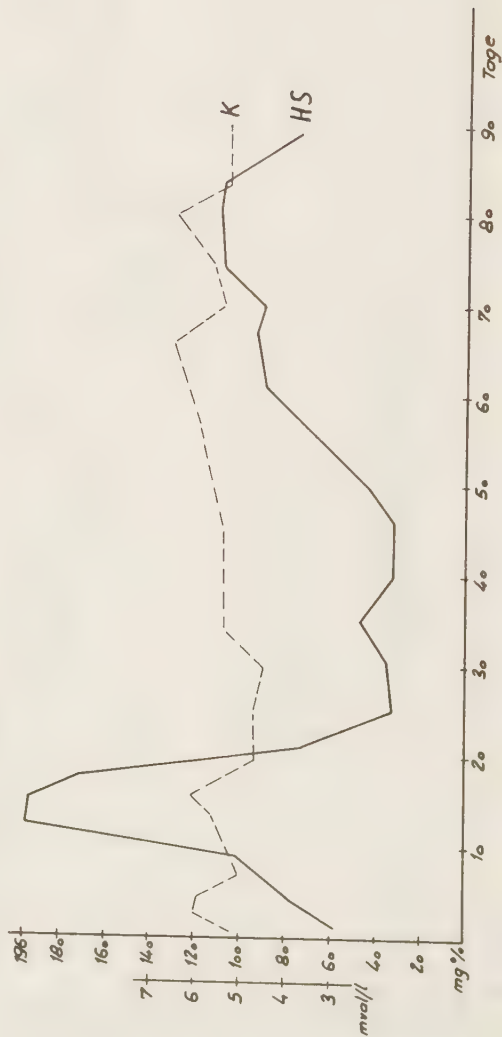
Abb. 8



Abb. 9

1000 ml/d Tutofusin NS

150 mg Spironolactone

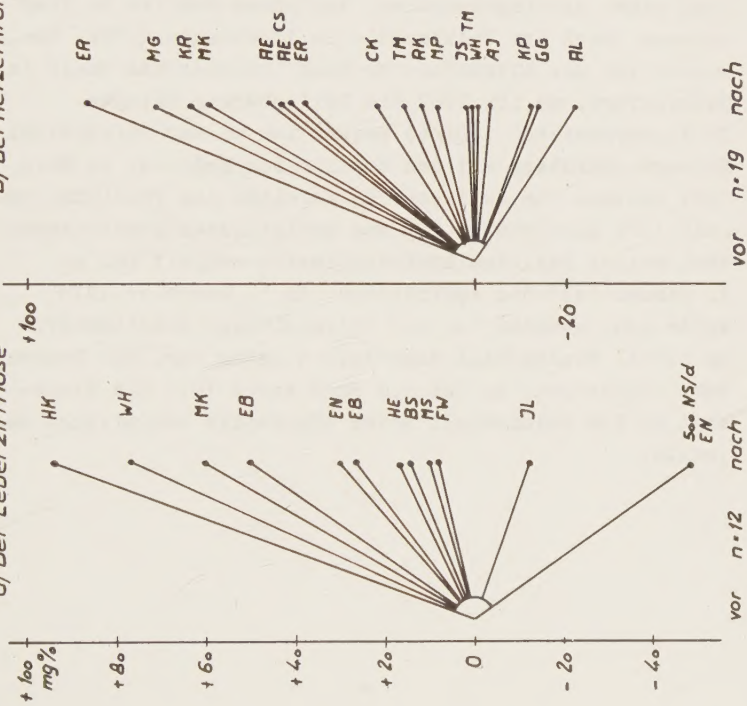


Harnstoffspiegel zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Spironolactone

Abb. 10

b) bei Herzerkrankung mit Einflußstauung

a) bei Leberzirrhose



Lebenslauf

Am 23. September 1942 wurde ich, Wolfgang Bunzl als Sohn einer alteingesessenen, deutschen Familie in Prag geboren. Nach der Volksschule in Gößweinstein/Ofr. besuchte ich die Alexander-von-Humboldt-Oberrealschule in Schweinfurt, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin. Im März 1965 bestand ich an dieser Universität das Physikum. Im Juli 1968 absolvierte ich das medizinische Staatsexamen. Nach meiner Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 1. Januar 1970 die Approbation. Am 1. November 1970 wurde ich, nachdem ich als chirurgischer Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Schweinfurt tätig war, zur Bundeswehr eingezogen, wo ich bis Ende April 1972 als Stabsarzt in Bad Reichenhall meine 18monatige Wehrpflicht ableiste.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
